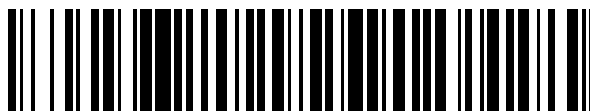


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 161**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 213/84 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2009 PCT/EP2009/059788**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2010 WO10012758**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09802514 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.01.2017 EP 2307374**

54 Título: **Piridinas sustituidas con piperazin-1-il-trifluorometilo como antagonistas del receptor de la dopamina 2 de disociación rápida**

30 Prioridad:

31.07.2008 EP 08161576

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.07.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ MANUEL;
MACDONALD, GREGOR, JAMES y
VAN GOOL, MICHIEL, LUC, MARIA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 622 161 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Piridinas sustituidas con piperazin-1-il-trifluorometilo como antagonistas del receptor de la dopamina 2 de disociación rápida

5 La presente invención se refiere a piridinas sustituidas con piperazin-1-il-trifluorometilo que son antagonistas del receptor de dopamina 2 de disociación rápida, a procedimientos para preparar estos compuestos, y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como ingrediente activo. Los compuestos encuentran utilidad como medicamentos para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo esquizofrenia al ejercer un efecto antipsicótico sin los efectos secundarios motores.

Descripción de la invención

10 La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que afecta a aproximadamente al 1% de la población. Los síntomas clínicos se evidencian relativamente pronto en la vida, surgiendo generalmente durante la adolescencia o los primeros años de la edad adulta. Los síntomas de la esquizofrenia se dividen habitualmente en los descritos como positivos, que incluyen alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados, y aquellos denominados como negativos, que incluyen retraimiento social, insensibilidad emocional, pobreza del habla e incapacidad para experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos sufren déficits cognitivos, tales como deterioro de la atención y la memoria. La etiología de la enfermedad es aún desconocida, pero se ha planteado la hipótesis de que acciones aberrantes de los neurotransmisores podrían ser la causa subyacente de los síntomas de la esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica es una de las consideradas con mayor frecuencia; propone que la hiperactividad de la transmisión dopaminérgica es responsable de los síntomas positivos observados en pacientes esquizofrénicos. Esta hipótesis se basa en la observación de que los fármacos que potencian la dopamina, tales como amfetamina o cocaína, pueden inducir psicosis, y en la correlación que existe entre las dosis clínicas de antipsicóticos y su potencia a la hora de bloquear receptores de dopamina D2. Todos los antipsicóticos comercializados median su eficacia terapéutica contra los síntomas positivos al bloquear el receptor de dopamina D2. Aparte de la eficacia clínica, parece que los principales efectos secundarios de los antipsicóticos, tales como síntomas extrapiramidales (EPS) y discinesia tardía, también están relacionados con el antagonismo de la dopamina. Esos efectos secundarios delirantes aparecen muy frecuentemente con los antipsicóticos típicos o de primera generación (por ejemplo, haloperidol). Son menos pronunciados con los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (por ejemplo, risperidona, o lanzapina), e incluso están virtualmente ausentes con clozapina, que se considera el antipsicótico atípico prototípico. Entre las diferentes teorías propuestas para explicar la menor incidencia de EPS observada con antipsicóticos atípicos, la que ha captado una gran atención durante los últimos quince años es la hipótesis del multirreceptor. Se concluye de los estudios de unión al receptor que muchos antipsicóticos atípicos interactúan con otros diversos receptores de neurotransmisores además de los receptores de dopamina D2, en particular con los receptores de serotonina 5-HT2, mientras que los antipsicóticos atípicos como el haloperidol se unen de forma más selectiva a los receptores D2. Esta teoría ha sido cuestionada en años recientes debido a que todos los antipsicóticos atípicos principales ocupan totalmente los receptores de serotonina 5-HT2 a dosis clínicamente significativas pero todavía difieren en la inducción de efectos secundarios motores. Como alternativa a la hipótesis del multirreceptor, Kapur y Seeman ("Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis", Am. J. Psychiatry 2001, 158:3 p. 360-369) han propuesto que los antipsicóticos atípicos se pueden distinguir de los antipsicóticos típicos por las velocidades a las que se disocian de los receptores de dopamina D2. La disociación rápida del receptor D2 correspondería a un antipsicótico que se ajusta más a la transmisión de dopamina fisiológica, permitiendo un efecto antipsicótico sin efectos secundarios motores. Esta hipótesis es particularmente convincente cuando se considera la clozapina y quetiapina. Estos dos fármacos tienen la velocidad de disociación más rápida de los receptores de dopamina D2, y tienen el menor riesgo a la hora de inducir EPS en seres humanos. Por el contrario, los antipsicóticos típicos asociados con una alta prevalencia de EPS son los antagonistas del receptor de dopamina D2 que se disocian más lentamente. Por lo tanto, la identificación de nuevos fármacos basados en su velocidad de disociación del receptor D2 parece una estrategia válida para proporcionar nuevos antipsicóticos atípicos.

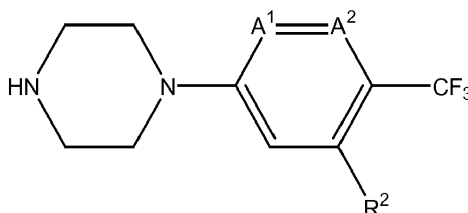
50 Como se señaló previamente, los antipsicóticos típicos actuales interactúan con muchos receptores de neurotransmisores diferentes. Algunas de estas interacciones (tales como el bloqueo de los receptores de serotonina 5-HT6 y de dopamina D3) pueden ser beneficiosas cuando se consideran el deterioro cognitivo y los síntomas negativos. De hecho, numerosos datos preclínicos han mostrado que el antagonismo del receptor 5-HT6 tiene efectos positivos sobre procesos cognitivos en roedores (Mitchell y Neumaier (2005) 5-HT6 receptors: a novel target for cognitive enhancement. Pharmacology & Therapeutics 108:320-333). El antagonismo de 5-HT6 también se ha relacionado con la supresión del apetito y de la ingesta de alimentos. Además, el antagonismo del receptor D3 potencia la interacción social en ratas, sugiriendo un posible beneficio sobre los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos Joyce y Millan (2005) Dopamine D3 receptor antagonist as therapeutic agents. Drug Discovery Today 10: 917-925). El documento EP1506185 describe piperidinas sustituidas con piperazin-1-il-trifluorometilo y su uso como inhibidores de 5-HT.

60 Por otro lado, otras interacciones (tales como con los receptores adrenérgicos α_1 , de histamina H1 y de serotonina 5-HT2C) están implicadas a la hora de mediar efectos secundarios, incluyendo hipotensión, sedación, trastornos metabólicos y ganancia de peso. Por lo tanto, una meta adicional es combinar las propiedades del receptor D2 de

disociación rápida con la inhibición de los receptores de serotonina 5-HT₆ y de dopamina D₃ en ausencia de interacciones con receptores adrenérgicos α -1, de histamina H₁ y de serotonina 5-HT_{2C}. Se espera que tal perfil proporcione nuevos compuestos eficaces frente a síntomas positivos, síntomas negativos y déficits cognitivos, a la vez que tengan menos o ninguno de los efectos secundarios principales asociados con los antipsicóticos actuales.

5 Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que sean antagonistas del receptor de dopamina D₂ de disociación rápida, así como antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₆ y de dopamina D₃, que tengan un perfil farmacológico ventajoso como se explica aquí anteriormente, en particular menos efectos secundarios motores, e interacciones moderadas o insignificantes con otros receptores que den como resultado un menor riesgo de desarrollar trastornos metabólicos.

10 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

$-A^1=A^2-$ es $-N=CR^1-$ o $-CR^1=N-$;

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, alquilo de C₁₋₃ o alquilo de C₁₋₃;

15 R^2 es fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de C₁₋₃, hidroxialquilo de C₁₋₃, mono- y polihaloalquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₃, alquil C₁₋₃-oxi-alquilo de C₁₋₃, aminocarbonilo, mono- y di(alquilo de C₁₋₃)aminocarbonilo, amino, mono- y di(alquilo de C₁₋₃)amino; piridinilo; piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁₋₃, aril-alquilo C₁₋₃-oxi, mono- y di(alquilo de C₁₋₃)amino, y aril-alquilo C₁₋₃-amino; tienilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo de C₁₋₃;

20 o un solvato del mismo o una sal del mismo.

Los compuestos según la invención son antagonistas del receptor D₂ de disociación rápida. Además, los presentes compuestos tienen aproximadamente la misma afinidad por los receptores de dopamina D₃ y de serotonina 5-HT₆ que por los receptores de dopamina D₂. En la medida en que se ensayaron, los compuestos son antagonistas en los tres subtipos de receptores. Esta propiedad hace a los compuestos según la invención especialmente adecuados para uso como un medicamento en el tratamiento o prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico inespecífico; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inespecífico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inespecífico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inespecífico; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático, retraso mental, trastornos generalizados del desarrollo, trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno de la personalidad del tipo paranoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizotípico, trastornos de tics, síndrome de Tourette, dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía; y afecciones en las que está deteriorada la cognición, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos amnésicos; deterioro cognitivo leve; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y trastornos de la alimentación como anorexia y bulimia; y obesidad.

Un experto puede hacer una selección de los compuestos basándose en los datos experimentales proporcionados en la Parte Experimental aquí en lo sucesivo. Cualquier selección de compuestos está abarcada en esta invención.

45 La invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

$-A^1=A^2-$ es $-N=CR^1-$;

R^1 es hidrógeno, ciano o metoxi;

R^2 es fenilo o fenilo sustituido con halo;

y los solvatos y sales de los mismos.

La invención se refiere además a compuestos de Fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en los que

$-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$;

R^1 es hidrógeno, metilo, ciano, hidroxilo o metoxi;

5 R^2 es fenilo o fenilo sustituido con halo;

y los solvatos y las sales de los mismos.

Entre los compuestos de Fórmula (I) y las formas estereoisoméricas de los mismos, los más interesantes son, por ejemplo, 5-fenil-3-piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridin-2-ol (A17), 1-[4-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2-il]-piperazina (B1), 4-fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo (B2), 1-(6-metoxi-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (B3), 1-(5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (B4), 1-(2-metoxi-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (B5), 1-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il]-piperazina (B6), 5-fenil-3-piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo (B7) y 1-(2-metil-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (B8), y los solvatos y las sales de los mismos.

15 A lo largo de esta solicitud, el término "alquilo de C_{1-3} ", cuando se usa solo o cuando se usa en combinaciones tales como "alquilo de C_{1-3} ", "dialquilo C_{1-3} -amino", incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo; el término halo incluye fluoro, cloro, bromo, y yodo; el término "monohaloalquilo de C_{1-3} " incluye, por ejemplo, fluorometilo, clorometilo y 1-fluoroetilo; el término "polihaloalquilo de C_{1-3} " incluye, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y nonafluorobutilo.

20 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar también uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sea farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables se definen para comprender las formas de sales de adición de ácidos no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos según la Fórmula (I) son capaces de formar. Dichas sales se pueden obtener tratando la forma de base de los compuestos según la Fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido halohídrico, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico y ácido mandélico. Por el contrario, dichas formas de sales se pueden convertir en las formas libres mediante el tratamiento con una base apropiada.

El término solvatos se refiere a hidratos y alcoholatos que pueden formar los compuestos de Fórmula (I).

35 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", como se usa aquí anteriormente, define todas las formas isoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de Fórmula (I). Excepto que se mencione o indique de otro modo, la denominación química de los compuestos representa la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales bivalentes cíclicos (parcialmente) saturados pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de Fórmula (I) están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

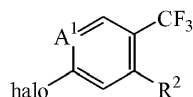
45 En el marco de esta solicitud, un elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la Fórmula (I), comprende todos los isótopos y mezclas isotópicas de este elemento, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Los compuestos radiomarcados de Fórmula (I) pueden comprender un isótopo radioactivo seleccionado del grupo de 3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radioactivo se selecciona del grupo de 3H , ^{11}C y ^{18}F .

50 Los compuestos de Fórmula (I), como se preparan en los procedimientos descritos más abajo, se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de Fórmula (I) se pueden convertir en las formas de sales diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan subsiguientemente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de ellas mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de

- 5 los compuestos de Fórmula (I) implica la cromatografía de líquidos que usa una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden obtener de las formas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción transcurra estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Preparación

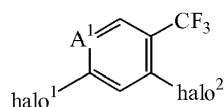
Los compuestos de Fórmula (I) en los que $-A^1=A^2-$ es $-N=CR^1-$, R^1 es hidrógeno y R^2 es como se define anteriormente, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (II)



- 10 (II)

- 15 en la que A^1 es N, R^2 es como se define anteriormente, y halo es cloro, bromo o yodo, con piperazina, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

Los compuestos de Fórmula (II) en los que A^1 es N, R^2 es como se define anteriormente, y halo es cloro, bromo o yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (III)

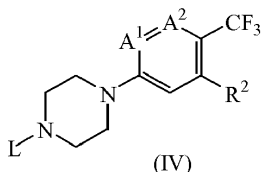


(III)

- 20 en el que A^1 es N, R^2 es como se define anteriormente, y halo¹ y halo² son independientemente cloro, bromo o yodo, con un ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia de una base adecuada, tal como fosfato potásico, en un disolvente inerte, tal como una mezcla de 1,4-dioxano y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

- 25 Los compuestos de Fórmula (III) en los que A^1 es N, halo¹ es cloro y halo² es yodo, se pueden obtener comercialmente. Los compuestos de Fórmula (III) en los que A^1 es N y halo¹ y halo² son cloro, se pueden obtener mediante procedimientos similares a los descritos en Noble, S. A.; Oshiro, G.; Malecha, J. W.; Zhao, C.; Robinson, C. K. M.; Duron, S. G.; Sertic, M.; Lindstrom, A.; Shiau, Andrew; B., Christopher; K., Mehmet; L., Boliang; G., Steven. 2006, documento WO 2006055187 A1 20060526.

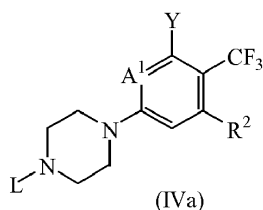
- 30 Los compuestos de Fórmula (I) en los que $-A^1=A^2-$, R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, también se pueden preparar mediante desprotección del grupo protector en un compuesto de Fórmula (IV)



(IV)

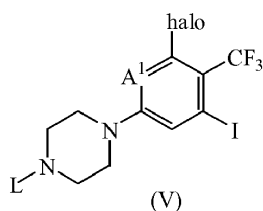
- 35 en el que L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, $-A^1=A^2-R^1$ y R^2 son como se definen anteriormente, en condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano o ácido clorhídrico en 1,4-dioxano cuando L representa un grupo *tert*-butiloxicarbonilo.

Los compuestos de Fórmula (IV) en los que $-A^1=A^2-$ es $-N=CR^1-$, R^1 es ciano y R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IVa)



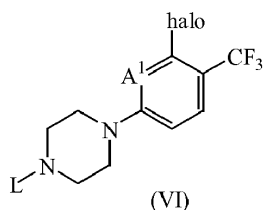
5 en el que A^1 es N, R^2 es como se define anteriormente, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, e Y representa halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, con cianuro de cinc en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

Los compuestos de Fórmula (IVa) en los que A^1 es N y R^2 es como se define anteriormente, e Y representa halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



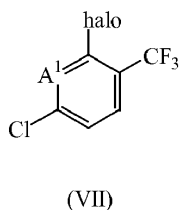
10 en el que A^1 es N, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y halo es cloro, bromo o yodo, con un ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, tal como *trans*-Pd(OAc)₂(Cy₂NH)₂ (preparado siguiendo el procedimiento descrito en Tao, B.; Boykin, D.W. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7993-7996), en presencia de una base adecuada, tal como fosfato potásico, en un disolvente inerte adecuado tal como etanol, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

15 Los compuestos de Fórmula (V) en los que A^1 es N, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y halo es cloro, bromo o yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VI)

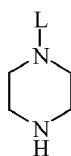


25 en el que en los que A^1 es N, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y halo es cloro, bromo o yodo, con yodo en presencia de una base adecuada, tal como una mezcla de butil-litio y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, en un disolvente inerte adecuado, tal como tetrahidrofurano, a temperaturas bajas, típicamente que oscilan de -78°C a 0°C.

Los compuestos de Fórmula (VI) en los que A^1 es N, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y halo es cloro o yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VII)



en el que A^1 es N, y halo es cloro, bromo o yodo, con una piperazina de Fórmula (VIII)



(VIII)

5 en la que L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, y en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

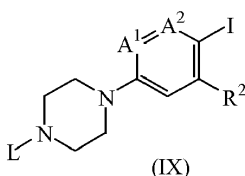
Los compuestos de Fórmula (VII), en los que A^1 es N y halo es cloro o yodo, se pueden obtener comercialmente.

Los compuestos de Fórmula (VIII) en los que L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden obtener comercialmente.

10 Los compuestos de Fórmula (IV), en los que $-A^1=A^2-$ es $-N=CR^1-$, R^1 es alquilo de C_{1-3} , R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IVa) en el que A^1 es N, R^2 es como se define anteriormente, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y halo es cloro, bromo o yodo, con un reactivo de alquilestaño en presencia de un catalizador adecuado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), y en presencia de una sal inorgánica adecuada, tal como cloruro de litio, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-
15 dimetilformamida, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

20 Los compuestos de Fórmula (IV) en los que $-A^1=A^2-$ es $-N=CR^1-$, R^1 es alquilo de C_{1-3} , R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IVa) en el que A^1 es N, R^2 es como se define anteriormente, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y halo es cloro, bromo o yodo, con un alcohol en presencia de una base adecuada, tal como la sal sódica o potásica del alcohol correspondiente, en un disolvente adecuado, tal como el alcohol correspondiente, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un
25 periodo de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

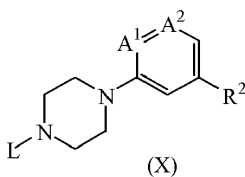
Los compuestos de Fórmula (IV) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno, R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IX)



(IX)

30 en el que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno, R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, con fluorosulfonildifluoroacetato de metilo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como yoduro de cobre (I), en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo para asegurar la terminación de la
35 reacción.

Los compuestos de Fórmula (IX) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno, R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (X)

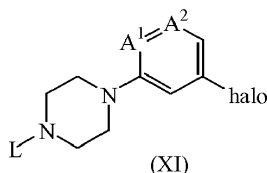


(X)

40 en el que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno, R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo

protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, con yodo en presencia de una base adecuada, tal como trifluoroacetato de plata, en un disolvente adecuado, tal como metanol, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, típicamente que oscila entre la temperatura ambiente y 100°C, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

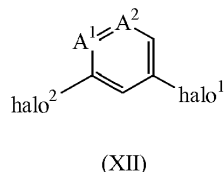
5 Los compuestos de Fórmula (X) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno, R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XI)



10 en el que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno, L es un grupo protector adecuado, y halo es cloro, bromo o yodo, con un ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10% sobre carbón activado, en presencia de un ligando adecuado, tal como dicitclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de *N,N*-dimetilacetamida y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

15

Los compuestos de Fórmula (XI) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno, L representa un grupo protector adecuado, y halo es cloro, bromo o yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XII)

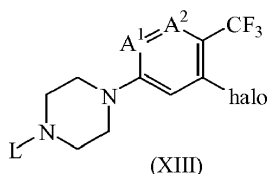


20 en el que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno y halo¹ y halo² son cloro, bromo o yodo, con una piperazina de Fórmula (VIII) en la que L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo, en presencia de un ligando adecuado, tal como (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, en presencia de una base adecuada, tal como *tert*-butóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

25

Los compuestos de Fórmula (XII) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es hidrógeno, y halo¹ y halo² son independientemente cloro, bromo o yodo, se pueden obtener comercialmente.

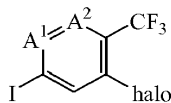
30 Los compuestos de Fórmula (IV) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 alquiloxi de C₁₋₃, R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII)



35 en el que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 alquiloxi de C₁₋₃, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y halo es cloro, bromo o yodo, con un ácido arilborónico en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio al 10% sobre carbón activado, en presencia de un ligando adecuado, tal como dicitclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente inerte adecuado, tal como una mezcla de *N,N*-dimetilformamida y agua, en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

40 Los compuestos de Fórmula (IV) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es alquiloxi de C₁₋₃, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo y halo es cloro, bromo o yodo, se pueden preparar haciendo

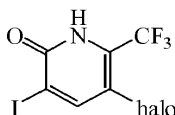
reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV)



(XIV)

en el que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es alquiloxi de C_{1-3} , y halo es cloro, bromo o yodo, con una piperazina de Fórmula (VIII) en la que L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, en presencia de un catalizador adecuado, acetato de paladio (II), en presencia de un ligando adecuado, tal como (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, y en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

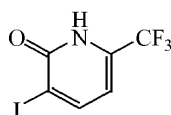
- 5
- 10 Los compuestos de Fórmula (XIV) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es alquiloxi de C_{1-3} , y halo es cloro, bromo o yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XV)



(XV)

en la que halo es cloro, bromo o yodo, con un reactivo de Fórmula R^3-W en la que R^3 es alquilo de C_{1-3} y W representa un grupo saliente tal como halo, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi, o metilfenilsulfonyloxi, en presencia de una base tal como carbonato de plata o diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como benceno o acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

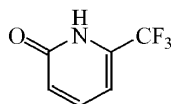
- 15
- 20 Los compuestos de Fórmula (XV) en los que halo es cloro, bromo o yodo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVI)



(XVI)

con una *N*-halo-succinimida, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo, en condiciones de reacción adecuadas, tales como temperaturas que oscilan típicamente entre 0°C y 100°C, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

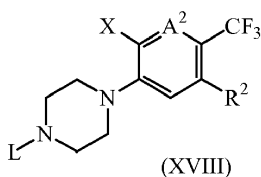
- 25
- Los compuestos de Fórmula (XVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVII)



(XVII)

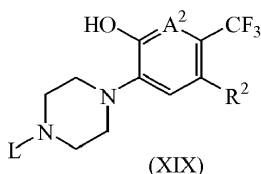
con yodo en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como temperaturas que oscilan típicamente entre 0°C y 100°C, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

- 30
- Los compuestos de Fórmula (IV) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es ciano, R^2 es como se define anteriormente y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVIII)



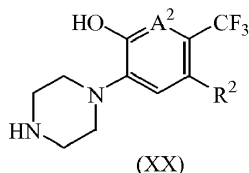
en el que A^2 es nitrógeno, R^2 es como se define anteriormente, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y X representa un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi, con cianuro de cinc en presencia de un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

Los compuestos de Fórmula (XVIII) en los que A^2 es nitrógeno, R^2 es como se define anteriormente, L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, y X representa un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metilsulfoniloxi, trifluorometilsulfoniloxi, o metilfenilsulfoniloxi, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XIX)



en el que A^2 es nitrógeno, R^2 es como se define anteriormente y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, con un anhídrido sulfónico, tal como anhídrido trifluorometanosulfónico, en presencia de una base adecuada, tal como piridina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que oscila típicamente entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula (XIX) en los que A^2 es nitrógeno, R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XX)



en el que A^2 es nitrógeno y R^2 es como se define anteriormente, con un grupo protector, tal como dicarbonato de di-*tert*-butilo, en presencia de una base adecuada, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, que oscila típicamente entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula (XX) en los que A^2 es nitrógeno y R^2 es como se define anteriormente se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) en el que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es metoxi, R^2 es como se define anteriormente, y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, con un ácido adecuado, tal como ácido bromhídrico, en un disolvente adecuado, tal como agua, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

Los compuestos de Fórmula (IV) en los que $-A^1=A^2-$ es $-CR^1=N-$, R^1 es alquilo de C_{1-3} , R^2 es como se define anteriormente y L representa un grupo protector adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (XVIII) con un reactivo de alquilestaño en presencia de un catalizador adecuado, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), y en presencia de una sal inorgánica adecuada, tal como cloruro de litio, en un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, ya sea mediante calentamiento convencional o bajo irradiación de microondas, durante un período de tiempo para asegurar la terminación de la reacción.

Farmacología

A fin de encontrar compuestos antipsicóticos activos frente a síntomas positivos y negativos y al deterioro cognitivo, y que tengan un mejor perfil de seguridad (baja incidencia de EPS y ningún trastorno metabólico), se han identificado compuestos que interaccionan selectivamente con el receptor de dopamina D2 y que se disocian

rápidamente de este receptor, y que tengan además afinidad por el receptor de dopamina D3 así como por el receptor de serotonina 5-HT₆. Los compuestos se identificaron en primer lugar en busca de su afinidad por D2 en un ensayo de unión usando [³H]espiperona y membranas celulares del receptor D2L humana. Los compuestos que muestran una IC₅₀ menor que 10 μM se evaluaron en un ensayo indirecto adaptado de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren, Journal of Receptor Research, 1984, 4(7), 817-845, para evaluar su velocidad de disociación.

Algunos de los compuestos se identificaron adicionalmente en un panel de más de 50 receptores comunes acoplados a proteínas G (CEREP), y se encontró que tienen un perfil limpio, esto es, tienen poca afinidad por los receptores ensayados, con la excepción del receptor de dopamina D3 y del receptor de serotonina 5-HT₆.

Algunos de los compuestos se han evaluado adicionalmente en modelos *in vivo*, tales como el "Antagonismo de ensayo de agitación inducida por apomorfina en ratas", y se ha encontrado que son activos y están biodisponibles.

A la vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de Fórmula (I), se concluye que son adecuados para uso como un medicamento, en particular para uso como un antipsicótico. Más especialmente, los compuestos son adecuados para uso como un medicamento en el tratamiento o prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico inespecífico, psicosis asociada con demencia, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inespecífico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inespecífico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inespecífico; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático; retraso mental, trastornos generalizados del desarrollo, trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno de comportamiento perturbador; trastorno de la personalidad del tipo paranoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizotípico, trastornos de tics, síndrome de Tourette, dependencia de sustancias, abuso de sustancias, abstinencia de sustancias, y tricotilomanía. En vista de su actividad antagonista de 5-HT₆, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles además para el tratamiento o profilaxis de afecciones en las que está deteriorada la cognición, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos amnésicos; deterioro cognitivo leve; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Para optimizar el tratamiento de pacientes que sufren un trastorno como se mencionan en el párrafo anterior, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar junto con otros compuestos psicotrópicos. De este modo, en el caso de esquizofrenia, los síntomas negativos y cognitivos se pueden seleccionar como dianas.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de Fórmula (I), como se definen aquí anteriormente para la fabricación de un medicamento, en particular un medicamento un antipsicótico, más especialmente un medicamento en el tratamiento o prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico inespecífico, psicosis asociada con demencia, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inespecífico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inespecífico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inespecífico, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático, retraso mental, trastornos generalizados del desarrollo, trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno de la personalidad del tipo paranoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizotípico, trastornos de tics, síndrome de Tourette, dependencia de sustancias, abuso de sustancias, abstinencia de sustancias, y tricotilomanía; y afecciones en las que está deteriorada la cognición, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos amnésicos; deterioro cognitivo leve; y deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados aquí en lo sucesivo. Una dosis diaria terapéutica eficaz sería de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de alrededor de 0,02 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal.

Composiciones farmacéuticas

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la Fórmula (I).

Para facilitar la administración, los presentes compuestos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la Fórmula (I), una sal de adición de ácidos o de bases farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos se pueden formular en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar sistémicamente los fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo el cual puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria adecuada, en particular, para administración oral, rectal, percutánea, mediante inyección parenteral o mediante inhalación. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa, o una mezcla de disolución salina y de glucosa. Se pueden preparar disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende disolución salina, disolución de glucosa, o una mezcla de disolución salina y de glucosa. Las disoluciones inyectables que contienen compuestos de Fórmula (I) se pueden formular en un aceite para la acción prolongada. Los aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga, y mezclas de éstos y otros aceites. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente que potencia la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos los cuales no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel, y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo como un parche transdérmico, como una unCIÓN dorsal, como un ungüento. Las sales de adición de ácidos o de bases de compuestos de Fórmula (I), debido a su mayor solubilidad en agua con respecto a la forma de base o de ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La forma de dosificación unitaria, como se usa aquí, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas de dosificación unitaria son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, pastillas, paquetes en polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Puesto que los compuestos según la invención son compuestos potentes oralmente administrables, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración oral son especialmente ventajosas.

A fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de Fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas, o sus derivados, en particular ciclodextrinas hidroxialquil sustituidas, por ejemplo 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. También, los codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del ingrediente activo, y de 1 a 99,95% en peso, preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar pero no a limitar el alcance de la presente invención.

Parte experimental

Aquí en lo sucesivo, el término "LCMS" significa cromatografía de líquidos/espectrometría de masas, "GCMS" significa cromatografía de gases/espectrometría de masas, "HPLC" significa cromatografía de líquidos de altas prestaciones, "UPLC" significa cromatografía de líquidos de ultraprestaciones, "*trans*-Pd(OAc)₂(C₂H₅NH)₂" significa

acetato de *trans*-1,1'-bis(diciclohexilamina)paladio (II), "min." significa minutos, "h" significa horas, "R_i" significa tiempo de retención (en minutos), "[M+H]⁺" significa la masa protonada de la base libre del compuesto, "[M-H]⁻" significa la masa desprotonada de la base libre del compuesto, "p.f." significa punto de fusión.

5 Las reacciones asistidas por microondas se llevaron a cabo en un reactor de modo único: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage).

La cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice 60 F254 (Merck), usando disolventes de grado reactivo. La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo sobre gel de sílice, tamaño de partículas 60 Å, malla = 230-400 (Merck), con técnicas estándar. La cromatografía en columna ultrarrápida automatizada se llevó a cabo usando cartuchos listos para conectar de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partículas 15-40 μm (columnas ultrarrápidas desechables de fase normal) en un sistema SPOT o FLASH de Armen Instrument.

10 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un Bruker AV-500 con secuencias de pulsos estándar, que funcionan a 400 MHz y 500 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) campo debajo de tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

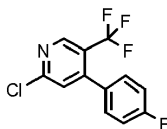
15

A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A1

2-Cloro-4-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridina

Preparación del intermedio 1



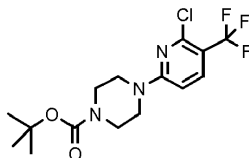
20 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,030 g, 0,00034 mmoles) a una disolución agitada de 2-cloro-4-yodo-5-trifluorometil-piridina (0,350 g, 0,0011 moles) y ácido 4-fluorofenilborónico (0,175 g, 0,0013 moles) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y una disolución saturada de carbonato de potasio en agua (3 ml). La mezcla se calentó a 140°C durante 20 min. y a 150°C durante otros 10 min. en un tubo cerrado herméticamente, con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio en agua. La capa orgánica se separó, se filtró sobre algodón, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; heptano en diclorometano 20/80 hasta 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A1** (0,285 g, 85%). C₁₂H₆ClF₄N.

25

Ejemplo A2

30 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 2



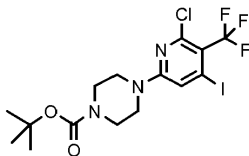
35 A una disolución agitada de 2,6-dicloro-3-trifluorometil-piridina (0,5 g, 0,0023 moles) y *N*-Boc-piperazina (0,52 g, 0,0028 moles) en acetonitrilo (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (1 ml, 0,0057 moles). La mezcla se calentó a 140°C durante 20 min. en un tubo cerrado herméticamente, con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio en agua y agua. La capa orgánica se separó, se filtró sobre algodón, y los disolventes se evaporaron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; heptano en diclorometano 30/70 hasta 0/100). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A2** (0,72 g, 85%). C₁₅H₁₉ClF₃N₃O₂.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,49 (s, 9 H), 3,48 - 3,59 (m, 4 H), 3,60 - 3,69 (m, 4 H), 6,48 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=8,8 Hz, 1 H).

Ejemplo A3

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-4-yodo-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 3



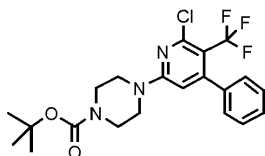
5 A una disolución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexanos (3,21 ml, 0,0064 moles) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C, se añadió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1,73 ml, 0,0096 moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta -78°C, y después se añadió una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (**A2**) (1,174 g, 0,0032 moles) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. a -78°C antes de añadir una disolución de yodo (0,977 g, 0,0039 moles) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante otros 45 min., y después se repartió entre una disolución 1 M de ácido clorhídrico en agua y éter dietílico. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente, y después la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a *vacío*. El producto bruto se cristalizó en heptano para producir **A3** (1,025 g, 65%) como un sólido blanco. C₁₅H₁₈ClF₃IN₃O₂.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDC13) δ ppm: 1,48 (s, 9 H), 3,44 - 3,57 (m, 4 H), 3,57 - 3,68 (m, 4 H), 7,13 (s, 1 H).

15 **Ejemplo A4**

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 4



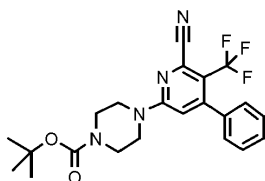
20 Se añadió *trans*-Pd(OAc)₂(Cy₂NH)₂ (0,015 g, 0,000026 moles) (preparado siguiendo el procedimiento descrito en Tao, B.; Boykin, D.W. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7993-7996) (0,012 g, 0,000020 moles) a una disolución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-4-yodo-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (**A3**) (0,50 g, 0,0010 moles), ácido fenilborónico (0,136 g, 0,0011 moles) y fosfato de potasio (0,647 g, 0,0031 moles) en etanol (3 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y el filtrado se evaporó a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a *vacío* para producir **A4** (0,445 g, 99%) como un jarabe transparente. C₂₁H₂₃ClF₃N₃O₂.

25

Ejemplo A5

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-ciano-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 5



30 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,058 g, 0,000050 moles) a una disolución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (**A4**) (0,22 g, 0,00050 moles) y cianuro de cinc (0,082 g, 0,00070 moles) en dimetilformamida (5 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 1,5 h en un tubo cerrado herméticamente, con irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre una mezcla de heptano y diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 hasta 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a *vacío* para producir **A5** (0,137 g, 64%) como un sólido blanco. C₂₂H₂₃F₃N₄O₂.

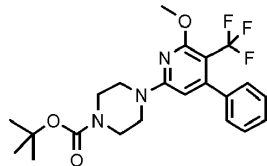
35

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,49 (s, 9 H), 3,45 - 3,60 (m, 4 H), 3,69 (br. s., 4 H), 6,60 (s, 1 H), 7,19 - 7,32 (m, 2 H), 7,37 - 7,49 (m, 3 H).

Ejemplo A6

Ester *tert*-butílico del ácido 4-(6-metoxi-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 6



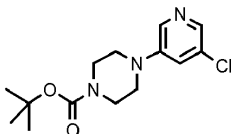
- 5 Una disolución de metanolato de sodio al 25% en metanol (2,53 ml, 0,00060 moles) se añadió a una disolución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-cloro-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (**A4**) (0,22 g, 0,00050 moles) en metanol (2 ml). La mezcla se calentó a 125°C durante 30 min. en un tubo cerrado herméticamente, con irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con diclorometano, y se extrajo con una disolución 1N de ácido clorhídrico en agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A6** (0,083 g, 38%) como un sólido blanco. C₂₂H₂₆F₃N₃O₃.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,48 (s, 9 H), 3,49 - 3,56 (m, 4 H), 3,57 - 3,64 (m, 4 H), 3,98 (s, 3 H), 5,94 (s, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,33 - 7,41 (m, 3 H).

Ejemplo A7

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 7

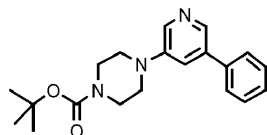


- 20 Se añadió *N*-Boc-piperazina (0,52 g, 0,0028 moles) a una disolución agitada de 3-bromo-5-cloro-piridina (1 g, 0,0052 moles), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (0,269 g, 0,00026 moles), (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,324 g, 0,00052 moles) y *tert*-butóxido de sodio (1 g, 0,010 moles) en tolueno (20 ml), bajo un caudal de N₂. La mezcla se calentó a 100°C durante 18 h, y después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 25/75). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A7** (1,3 g, 88%). C₁₄H₂₀ClN₃O₂.

Ejemplo A8

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 8

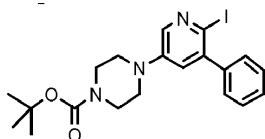


- 30 Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-cloro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A7**) (1,3 g, 0,0044 moles), ácido fenilborónico (0,798 g, 0,0065 moles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,416 g, 0,00087 moles), paladio al 10% sobre carbón activado (0,116 g) y carbonato de potasio (2,413 g, 0,017 moles) en una mezcla de *N,N*-dimetilacetamida (20 ml) y agua (2 ml), en N₂, se calentó a 85°C durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A8** (1,3 g, 88%). C₂₀H₂₅N₃O₂.

Ejemplo A9

Éster *tert*-butilico del ácido 4-(6-yodo-5-fenil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 9



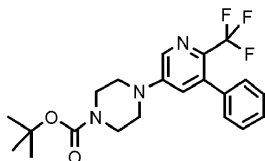
5 A una disolución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 4-(5-fenil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A8**) (1 g, 0,0029 moles) en metanol (10 ml) se añadieron trifluoroacetato de plata (0,784 g, 0,0035 moles) y yodo (0,897 g, 0,0035 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Tras este período, se añadieron más trifluoroacetato de plata (0,784 g, 0,0035 moles) y yodo (0,897 g, 0,0035 moles), y la mezcla se agitó durante otras 5 h. La mezcla se filtró, y se añadió una disolución saturada de tiosulfato de sodio en agua al filtrado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. y después se diluyó con diclorometano. La mezcla se extrajo con agua
10 y con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en diclorometano 10/90). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A9** (0,280 g, 16%) como un jarabe. C₂₀H₂₄IN₃O₂.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,48 (s, 9 H), 3,12 - 3,24 (m, 4 H), 3,53 - 3,63 (m, 4 H), 7,04 (d, J=3,2 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,39 - 7,50 (m, 3 H), 8,05 (d, J=3,2 Hz, 1 H).

Ejemplo A10

Éster *tert*-butilico del ácido 4-(5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 10

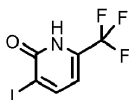


20 Se añadieron yoduro de cobre (I) (0,164 g, 0,00086 moles) y fluorosulfonildifluoroacetato de metilo (0,108 ml, 0,00086 moles) a una disolución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 4-(6-yodo-5-fenil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A9**) (0,2 g, 0,00043 moles) en dimetilformamida (5 ml), en N₂. La mezcla se calentó a 90°C durante 4 h en un tubo cerrado herméticamente, y, tras enfriar, se diluyó con éter dietílico y se lavó con una disolución de amoníaco al 12% en agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a
25 vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A10** (0,06 g, 34%) como un jarabe. C₂₁H₂₄F₃N₃O₂.

Ejemplo A11

3-Yodo-6-trifluorometil-1H-piridin-2-ona

30 Preparación del intermedio 11



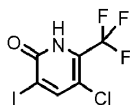
35 Se añadieron 6-trifluorometil-1H-piridin-2-ona (5 g, 0,031 moles) y yodo (11,67 g, 0,046 moles) a una disolución agitada de carbonato de potasio (12,71 g, 0,092 moles) en agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió una disolución saturada de tiosulfato de sodio en agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla se acidificó mediante adición de una disolución 1 N de ácido clorhídrico en agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 20/80). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A11** (6,1 g, 69%). C₆H₃F₃INO.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,59 (d, J=7,4 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 10,55 (br. s., 1H).

Ejemplo A12

5-Cloro-3-yodo-6-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona

Preparación del intermedio 12



- 5 Se añadió *N*-clorosuccinimida (8,32 g, 0,062 moles) a una disolución agitada de 3-yodo-6-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona (6 g, 0,021 moles) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió más *N*-clorosuccinimida (4,16 g, 0,031 moles), y la mezcla se agitó durante otras 48 h. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A12** (2,95 g, 44%). C₆H₂ClF₃INO.

Ejemplo A13

3-Cloro-5-yodo-6-metoxi-2-trifluorometil-piridina

Preparación del intermedio 13

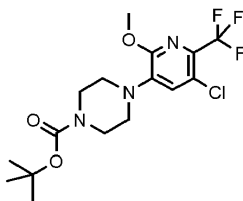


- 15 Se añadieron carbonato de plata (2,58 g, 0,0093 moles) y yoduro de metilo (1,16 ml, 0,019 moles) a una disolución agitada de 5-cloro-3-yodo-6-trifluorometil-1*H*-piridin-2-ona (**A12**) (3 g, 0,0093 moles) en benceno (15 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 h, y después se diluyó con acetato de etilo y se separó por filtración. El filtrado se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A13** (1,2 g, 38%) como un aceite. C₇H₄ClF₃INO.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,01 (s, 3 H), 8,16 (s, 1 H).

Ejemplo A14Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 14



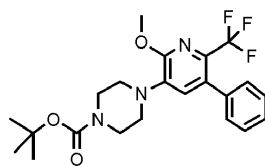
- 25 Se añadió *N*-Boc-piperazina (0,828 g, 0,0044 moles) a una disolución agitada de 3-cloro-5-yodo-6-metoxi-2-trifluorometil-piridina (**A13**) (1 g, 0,0030 moles), acetato de paladio (II) (0,033 g, 0,00015 moles), (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,0,277 g, 0,00044 moles) y carbonato de cesio (1,93 g, 0,0059 moles) en tolueno (15 ml), en N₂. La mezcla se calentó a 85°C durante 18 h, después se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío para producir **A14** (0,98 g, 84%). C₁₆H₂₁ClF₃N₃O₃.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,49 (s, 9 H), 3,03 - 3,19 (m, 4 H), 3,54 - 3,66 (m, 4 H); 4,02 (s, 3 H), 7,04 (s, 1 H).

Ejemplo A15

- 35 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-metoxi-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 15

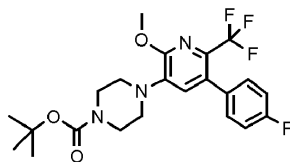


- 5 Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 4-(5-cloro-2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A14**) (0,98 g, 0,0025 moles), ácido fenilborónico (0,906 g, 0,0074 moles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,472 g, 0,00099 moles), paladio al 10% sobre carbón activado (0,132 g) y carbonato de potasio (1,369 g, 0,010 moles) en una mezcla de *N,N*-dimetilacetamida (12 ml) y agua (1,2 ml), en N₂, se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a *vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a *vacío* para producir **A15** (0,95 g, 88%) como un jarabe.
- 10 C₂₂H₂₆F₃N₃O₃.

Ejemplo A16

Éster *tert*-butilico del ácido 4-[5-(4-fluoro-fenil)-2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 16

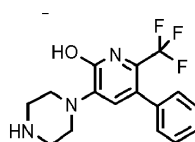


- 15 El intermedio 16 se preparó a partir del intermedio **A14** según un protocolo análogo como se usó para la síntesis del intermedio 15 como un jarabe. C₂₂H₂₅F₄N₃O₃. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,47 (s, 9 H), 3,08 - 3,13 (m, 4 H), 3,57 - 3,64 (m, 4 H), 4,07 (s, 3 H), 6,90 (s, 1 H), 7,09 (t, J=8,7 Hz, 2 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H).

Ejemplo A17

5-Fenil-3-piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridin-2-ol

- 20 Preparación del intermedio 17



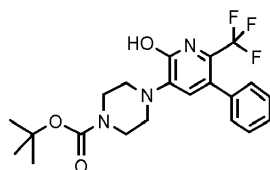
- 25 Una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido 4-(2-metoxi-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A15**) (0,70 g, 0,0016 moles) en una disolución de ácido bromhídrico al 47% en agua (10 ml) se calentó a 100°C durante 4 h en un tubo cerrado herméticamente. El disolvente se evaporó a *vacío*, y el producto bruto se precipitó en éter dietílico para producir **A17** (0,62 g, 96%) como un sólido blanco. C₁₆H₁₆F₃N₃O·HBr.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,24 (br. s., 4 H), 3,39 (br. s., 4 H), 7,01 (br. s., 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,38 - 7,50 (m, 3 H), 8,76 (br. s., 2 H), 12,10 (br. s., 1 H).

Ejemplo A18

Éster *tert*-butilico del ácido 4-(2-hidroxi-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

- 30 Preparación del intermedio 18



Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,404 g, 0,0019 moles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,43 ml, 0,0025 moles) a una suspensión agitada de 5-fenil-3-piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridin-2-ol (**A17**) (0,5 g, 0,0012 moles) en

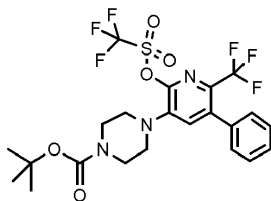
diclorometano (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron *a vacío* para producir **A18** (0,38 g, 72%) como un sólido blanco. $C_{21}H_{24}F_3N_3O_3$.

5 RMN 1H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 1,47 (s, 9 H), 3,22 - 3,29 (m, 4 H), 3,57 - 3,62 (m, 4 H); 6,53 (s, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,34 - 7,46 (m, 3 H), 10,10 (br. s, 1 H).

Ejemplo A19

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-fenil-2-trifluorometanosulfoniloxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 19



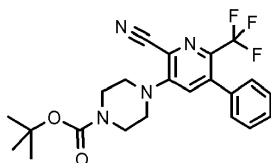
10 Se añadieron anhídrido trifluorometanosulfónico (0,297 ml, 0,0018 moles) y piridina (0,362 ml, 0,0045 moles) a una suspensión agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-hidroxi-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A18**) (0,38 g, 0,0009 moles) en diclorometano (25 ml) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, después se diluyó con diclorometano, y se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio en agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en heptano 2/98). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron *a vacío* para producir **A19** (0,395 g, 79%). $C_{22}H_{23}F_6N_3O_5S$.

15

Ejemplo A20

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-ciano-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

20 Preparación del intermedio 20



Una mezcla de cianuro de cinc (0,085 g, 0,00072 moles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,063 g, 0,000054 moles) se añadió a una disolución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-fenil-2-trifluorometanosulfoniloxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A19**) (0,20 g, 0,00036 moles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), en N₂. La mezcla se calentó a 90°C durante 5 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se diluyó con diclorometano, y se extrajo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio en agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; disolución 7M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 hasta 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron *a vacío* para producir **A20** (0,145 g, 93%) como un jarabe. $C_{22}H_{23}F_3N_4O_2$.

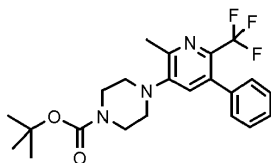
25

30

Ejemplo A21

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-metil-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

Preparación del intermedio 21



35 Una mezcla de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,013 g, 0,000018 moles) y cloruro de litio (0,076 g, 0,0018 moles), y tetrametilestaño (0,119 ml, 0,00072 moles) se añadieron a una disolución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-fenil-2-trifluorometanosulfoniloxi-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A19**) (0,20 g, 0,00036

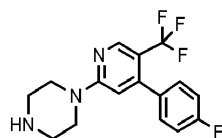
moles) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), en N₂. La mezcla se calentó a 130°C durante 2 h en un tubo cerrado herméticamente. Tras este período, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se diluyó con diclorometano, y se extrajo con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; acetato de etilo en diclorometano 0/100 hasta 40/60). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron *a vacío* para producir **A21** (0,115 g, 76%) como un jarabe. C₂₂H₂₆F₃N₄O₂.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

1-[4-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridin-2-il]-piperazina

10 Preparación del compuesto 1



Una disolución de 2-cloro-4-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-piridina (**A1**) (0,095 g, 0,00035 moles) y piperazina (0,237 g, 0,0028 moles) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a 150°C durante 20 min., con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de una disolución saturada de carbonato de sodio en agua y agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se filtró sobre algodón, y los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; disolución 7M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 hasta 1/99). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron *a vacío* para producir **B1** (0,104 g, 93%) como un sólido blanco.

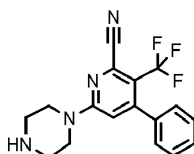
RMN ¹H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm: 2,90 - 3,04 (m, 4 H), 3,58 - 3,69 (m, 4 H), 6,43 (s, 1 H), 7,06 - 7,14 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 8,46 (s, 1 H).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,71 (s, 1 H), 2,98 (t, *J*=4,9 Hz, 4 H), 3,63 (t, *J*=5,2 Hz, 4 H), 6,43 (s, 1 H), 7,10 (t, *J*=8,7 Hz, 2 H), 7,29 (dd, *J*=8,5, 5,3 Hz, 2 H), 8,46 (s, 1 H).

Ejemplo B2

4-Fenil-6-piperazin-1-il-3-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo

25 Preparación del compuesto 2



Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-cloro-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (**A5**) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron *a vacío*. El producto bruto se cristalizó en éter diisopropílico/acetato de etilo para producir **B2** (0,085 g, 85%) como un sólido blanco. C₁₇H₁₅F₃N₄·CF₃CO₂H.

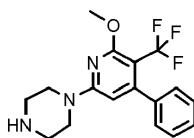
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,14 - 3,27 (m, 4 H), 3,89 - 4,02 (m, 4 H), 7,16 (s, 1 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H), 7,42 - 7,58 (m, 3 H), 8,92 (br. s., 2 H).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,16 - 3,25 (m, 4 H), 3,88 - 3,97 (m, 4 H), 7,17 (s, 1 H), 7,36 (dd, *J*=6,5, 2,7 Hz, 2 H), 7,45 - 7,54 (m, 3 H), 8,93 (br. s., 2 H).

Ejemplo B3

1-(6-Metoxi-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina

Preparación del compuesto 3



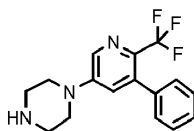
5 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una disolución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-metoxi-4-fenil-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (**A6**) (0,083 g, 0,00019 moles) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional, y se extrajo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice; disolución 7M de amoníaco en metanol en diclorometano 0/100 hasta 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron a vacío, y el residuo se disolvió en éter diisopropílico y se convirtió en su sal de ácido clorhídrico mediante adición de una disolución 4M de ácido clorhídrico en éter dietílico para producir **B3** (0,032 g, 45%) como un sólido blanco. C₁₇H₁₈F₃N₃O·HCl.

10 RMN ²H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,10 - 3,22 (m, 4 H), 3,81 - 3,90 (m, 4 H), 3,94 (s, 3 H), 6,27 (s, 1 H), 7,19 - 7,34 (m, 2 H), 7,35 - 7,55 (m, 3 H), 9,14 (br. s., 2 H).

Ejemplo B4

1-(5-Fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina

Preparación del compuesto 4



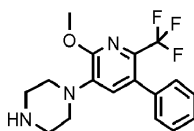
15 Se añadió ácido trifluoroacético (1,25 ml) a una disolución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A10**) (0,060 g, 0,00015 moles) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se precipitó en éter dietílico para producir **B4** (0,040 g, 64%) como un sólido blanco. C₁₆H₁₆F₃N₃·CF₃CO₂H.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,25 - 3,34 (m, 4 H), 3,65 - 3,75 (m, 4 H), 7,38 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 2 H), 7,47 - 7,62 (m, 3 H), 8,53 (d, *J*=2,8 Hz, 1 H), 8,90 (br. s., 2 H).

Ejemplo B5

1-(2-Metoxi-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina

Preparación del compuesto 5



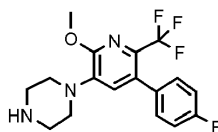
25 Se añadió ácido trifluoroacético (1,25 ml) a una disolución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-metoxi-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A15**) (0,180 g, 0,00041 moles) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se precipitó en éter dietílico para producir **B5** (0,175 g, 94%) como un sólido blanco. C₁₇H₁₈F₃N₃O·CF₃CO₂H.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,22 - 3,28 (m, 4 H), 3,35 - 3,41 (m, 4 H), 3,99 (s, 3 H), 7,17 (s, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 2 H), 7,42 - 7,50 (m, 3 H), 8,82 (br. s., 2 H).

Ejemplo B6

1-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metoxi-6-trifluorometil-piridin-3-il]-piperazina

Preparación del compuesto 6



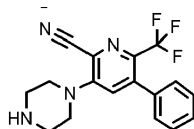
35 El compuesto 6 se preparó a partir del intermedio **A16** según un protocolo análogo como se usó para la síntesis del compuesto 5. C₁₇H₁₇F₄N₃OCF₃CO₂H.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,22 - 3,28 (m, 4 H), 3,35 - 3,42 (m, 4 H), 3,98 (s, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,30 (t, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,40 (dd, *J*=8,7, 5,5 Hz, 2 H), 8,78 (br. s., 2 H).

Ejemplo B7

5-Fenil-3-piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo

Preparación del compuesto 7



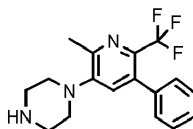
- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una disolución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-ciano-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A20**) (0,145 g, 0,00034 moles) en diclorometano (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras este período, los disolventes se evaporaron *a vacío*. El residuo se precipitó en éter dietílico para producir **B7** (0,135 g, 90%) como un sólido blanco. $C_{17}H_{15}F_3N_4 \cdot CF_3CO_2H$.

10 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,27 - 3,32 (m, 4 H), 3,63 - 3,74 (m, 4 H), 7,41 (dd, $J=6,5, 2,8$ Hz, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 8,90 (br. s., 2H).

Ejemplo B8

1-(2-Metil-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina

Preparación del compuesto 8



- 15 Una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-metil-5-fenil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (**A21**) (0,115 g, 0,00027 moles) en una disolución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron *a vacío*. El residuo se precipitó en éter dietílico para producir **B8** (0,09 g, 92%) como un sólido blanco. $C_{17}H_{18}F_3N_3HCl$.

20 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,56 (s, 3 H), 3,25 (m, 8 H), 7,35 (s, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 2 H), 7,43 - 7,51 (m, 3 H), 9,20 (br. s., 2 H)

C. Parte analítica

Puntos de fusión:

Los valores son valores pico, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están asociadas habitualmente con este método analítico.

- 25 Para un número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión en tubos de capilar abierto en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima fue 300°C. El punto de fusión se leyó en una pantalla digital.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

- 30 Los espectros de RMN 1H se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un Bruker AV-500 con secuencias de pulso estándar, que funcionan a 400 MHz y 500 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) campo debajo de tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Métodos de LCMS:

- 35 Para la caracterización mediante LCMS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A

- 40 La medida de HPLC se llevó a cabo usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de conjunto de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más abajo. El caudal de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por

electropulverización. Como gas nebulizador, se usó nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. La adquisición de los datos se llevó a cabo con el software MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

5 La medida de HPLC se llevó a cabo usando un HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba primaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna, un detector de conjunto de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos más abajo. El caudal de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización dual ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Como gas nebulizador, se usó nitrógeno. La temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C. La adquisición de los datos se llevó a cabo con el software Chemsation-Agilent Data Browser.

Método 1

15 Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, a 60°C, con un caudal de 1 ml/min., a 60°C. Las condiciones del gradiente usadas son: 90% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 5% B (acetonitrilo), 5% C (metanol) hasta 50% B y 50% C en 6,5 minutos, hasta 100% B a 7 minutos, y se equilibra a las condiciones iniciales a 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. El volumen de inyección es 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo, TOF) se adquirieron solamente en modo de ionización positivo barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos, usando un tiempo de residencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV, y el voltaje del cono fue 20 V. La leucina-encefalina fue la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas.

20 Método 2

25 Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min., a 60°C. Las condiciones del gradiente usadas son: 90% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% B en 6,0 minutos, se mantiene hasta 6,5 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 7,0 minutos hasta 9,0 minutos. El volumen de inyección es 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD; cuadrupolo) se adquirieron solamente en modo de ionización positivo barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos, usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV, y el voltaje del cono fue 20 V.

Método 3

30 Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min., a 60°C. Las condiciones del gradiente usadas son: 90% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 100% B en 6,0 minutos, se mantiene hasta 6,5 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 7,0 minutos hasta 9,0 minutos. El volumen de inyección es 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD; cuadrupolo) se adquirieron solamente en modo de ionización positivo barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos, usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V y 50 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 4

40 Además del procedimiento general B: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Sunfire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min., a 60°C. Las condiciones del gradiente usadas son: 90% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantiene 0,20 minutos, hasta 100% B en 3,5 minutos, se mantiene hasta 3,65 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 3,8 minutos hasta 5,0 minutos. El volumen de inyección es 2 µl. Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y anchura de pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar fue 1,0 kV, y el voltaje del fragmentador fue 70V tanto para los modos de ionización positivo como negativo.

Método 5:

50 Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1 ml/min., a 60°C. Las condiciones del gradiente usadas son: 90% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 5% B (acetonitrilo), 5% C (metanol), hasta 50% B, 50% C en 5,20 minutos, se mantiene hasta 5,6 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 5,8 minutos hasta 7,0 minutos. El volumen de inyección es 2 µl. Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de Vuelo, TOF) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos, usando un tiempo de residencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positivo, y 2,9 kV para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono fue 20 V para los modos de ionización tanto positivo como negativo. La leucina-encefalina fue la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas.

Método 6

Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Sunfire-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min., a 60°C. Las condiciones del gradiente usadas son: 95% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 2,5% B (acetonitrilo), 2,5% C (metanol) hasta 50% B, 50% C en 6,5 minutos, se mantiene hasta 7,0 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 7,3 minutos hasta 9,0 minutos. El volumen de inyección es 2 μl . Los espectros de masas de alta resolución (Tiempo de vuelo, TOF) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de residencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para el modo de ionización positivo, y 2,9 kV para el modo de ionización negativo. El voltaje del cono fue 20V para los modos de ionización tanto positivo como negativo. La leucina-enkefalina fue la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas.

Método 7

Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min., a 60°C, sin división al detector de MS. Las condiciones del gradiente usadas son: 95% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 5% B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantiene 0,2 minutos, hasta 20% A, 80% B en 3,5 minutos, hasta 100% B en 3,8 minutos, se mantiene hasta 4,15 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 4,3 minutos hasta 5,0 minutos. El volumen de inyección es 0,5 μl . Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD; cuadrupolo) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos, usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 8

Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en un cartucho XDB-C18 (1,8 μm , 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 0,8 ml/min., a 60°C. Las condiciones del gradiente usadas son: 90% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantiene 0,2 minutos, hasta 100% B en 3,0 minutos, se mantiene hasta 3,15 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 3,3 minutos hasta 5,0 minutos. El volumen de inyección es 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, SQD) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos, usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V y 50 V para el modo de ionización positivo, y 30 V para el modo de ionización negativo.

Método 9

Además del procedimiento general B: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna XBridge-C18 (2,5 μm , 2,1 x 30 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min., a 60°C. Las condiciones del gradiente usadas son: 95% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 5% B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), se mantiene 0,2 minutos, hasta 100% B en 3,0 minutos, se mantiene hasta 3,15 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 3,3 minutos hasta 5,0 minutos. El volumen de inyección es 2 μl . Los espectros de masas de baja resolución (cuadrupolo, MSD) se adquirieron en modo de electropulverización barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,99 segundos, tamaño de la etapa de 0,30 y anchura del pico de 0,10 minutos. El voltaje de la aguja capilar fue 1,0 kV, y el voltaje del fragmentador fue 70 V para los modos de ionización tanto positivo como negativo.

Método 10

Además del procedimiento general A: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna BEH-C18 (1,7 μm , 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 ml/min., a 60°C, sin división al detector de MS. Las condiciones del gradiente usadas son: 95% A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l + 5% de acetonitrilo), 5% B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), hasta 20% A, 80% B en 4,9 minutos, hasta 100% B en 5,3 minutos, se mantiene hasta 5,8 minutos, y se equilibra hasta las condiciones iniciales a 6,0 minutos hasta 7,0 minutos. El volumen de inyección es 0,5 μl . Los espectros de masas de baja resolución (detector SQD; cuadrupolo) se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos, usando un retraso entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV. El voltaje del cono fue 20 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

Tabla 1: Datos analíticos – R_t significa tiempo de retención (en minutos), $[M+H]^+$ significa la masa protonada de la base libre del compuesto, y el método se refiere al método usado para LCMS.

Comp. nº	R_t	$[M+H]^+$	Método	Puntos de fusión	Forma de sal
A1	3,84	n.i.	1	n.d.	
A2	5,38	n.i.	1	127,6	
A3	5,62	n.i.	2	156,0	
A4	5,84	442	2	n.d.	
A5	5,39	433	3	211,7	
A6	5,71	438	3	156,2	

A7	3,14	298	4	n.d.	
A8	3,37	340	4	n.d.	
A9	3,67	466	4	jarabe	
A10	3,59	408	5	jarabe	
A11	1,92	289	4	n.d.	
A12	2,38	322 ^a	4	aceite	
A13	3,54	n.i.	4	n.d.	
A14	3,77	n.i.	4	116,7°C	
A15	3,89	438	4	jarabe	
A16	3,90	n.i.	4	jarabe	
A17	2,45	324	6	Descomposición	HBr
A18	3,47	424	4	212,9°C	
A19	3,87	556	7	n.d.	
A20	3,55	433	8	jarabe	
A21	4,22	422	9	jarabe	
B1	3,59	326	1	80,6°C	
B2	3,74	333	1	255,3°C	CF ₃ CO ₂ H
B3	3,83	338	1	Descomposición	HCl
B4	3,03	308	1	n.d.	CF ₃ CO ₂ H
B5	3,65	338	1	184,8°C	CF ₃ CO ₂ H
B6	3,86	333	1	227,7°C	CF ₃ CO ₂ H
B7	3,87	356	3	202°C	CF ₃ CO ₂ H
B8	2,56	322	10	Descomposición	HCl
n.i.: no se observa ionización.					
n.d.: no determinado.					
^a [M-H]					

Farmacología

Afinidad de unión *in vitro* por el receptor D2_L humano

- 5 Se descongelaron membranas congeladas de células CHO transfectadas con el receptor de dopamina D2_L humano, se homogeneizaron brevemente usando un homogeneizador Ultra-Turrax T25, y se diluyeron en amortiguador de ensayo Tris-HCl que contenía NaCl, CaCl₂, MgCl₂, KCl (50, 120, 2, 1, y 5 mM respectivamente, ajustado a pH 7,7 con HCl) hasta una concentración de proteína apropiada, optimizada para la unión específica y no específica. El radioligando [³H]espiperona (NEN, actividad específica ~70 Ci/mmol) se diluyó en amortiguador de ensayo a una concentración de 2 nmoles/l. El radioligando preparado (50 µl), junto con 50 µl ya sea del control de DMSO al 10%,
10 butaclamol (concentración final 10⁻⁶ moles/l), o compuesto de interés, se incubó entonces (30 min., 37°C) con 400 µl de la disolución de membrana preparada. La actividad unida a la membrana se filtró a través de un cosechador Packard Filtermate sobre placas GF/B Unifilter, y se lavó con amortiguador Tris-HCl enfriado con hielo (50 mM; pH 7,7; 6 x 0,5 ml). Los filtros se dejaron secar antes de añadir fluido de centelleo y de contar en un contador de centelleo Topcount. El porcentaje de unión específica y las curvas de unión de competición se calcularon usando el
15 software S-Plus (Insightful). La mayoría de los compuestos tuvo un valor pIC₅₀ > 5,0.

Disociación rápida

- Los compuestos que muestran una IC₅₀ menor que 10 µM se ensayaron en un ensayo indirecto adaptado a partir de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren, Journal of Receptor Research, 1984, 4(7), 817-845, para evaluar su velocidad de disociación. Los compuestos a una concentración de 4 veces su IC₅₀ se incubaron en primer lugar durante una hora con membranas celulares del receptor D2_L humano en un volumen de 2 ml a 25°C, después se filtraron sobre un filtro de fibra de vidrio bajo succión usando un multividor de 40 pocillos. Inmediatamente después, se suprimió el vacío. Se añadieron sobre el filtro durante 5 minutos 0,4 ml de amortiguador calentado previamente (25°C) que contiene [³H]espiperona 1 nM. La incubación se detuvo iniciando el vacío y enjuagando inmediatamente con 2 x 5 ml de amortiguador enfriado con hielo. La radioactividad unida al filtro se midió en un espectrómetro de centelleo de líquidos. El principio del ensayo se basa en la suposición de que cuanto más rápido se disocia un compuesto del receptor D2, más rápido se une la [³H]espiperona al receptor D2. Por ejemplo, cuando los receptores D2 se incuban con clozapina a la concentración de 1850 nM (4 x IC₅₀), la unión de [³H]espiperona es equivalente a 60-70% de su capacidad de unión total (medido en ausencia de fármaco) tras una incubación durante 5 min. en el filtro. Cuando se incuban con otros antipsicóticos, la unión de la [³H]espiperona varía entre 20 y 50%. Puesto que la clozapina se incluyó en cada experimento de filtración, los compuestos ensayados se consideran antagonistas D2 de disociación rápida si se disociaron tan rápido o más rápido que la clozapina. La mayoría de los compuestos ensayados tuvo una velocidad de disociación más rápida que la de clozapina, es decir, >50%.

Afinidad de unión *in vitro* por el receptor D3 humano

5 Se descongelaron membranas congeladas de células CHO transfectadas con el receptor de dopamina D3 humano, se homogeneizaron brevemente usando un homogeneizador Ultra-Turrax T25, y se diluyeron en amortiguador de ensayo Tris-HCl 50 mM que contiene 120 NaCl mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, KCl 5 mM y 0,1% de BSA (ajustado a pH 7,4 con HCl) hasta una concentración de proteína apropiada, optimizada para la unión específica y no específica. El radioligando [¹²⁵I]yodosulprida (Amersham, actividad específica ~2000 Ci/mmol) se diluyó en amortiguador de ensayo a una concentración de 2 nM. El radioligando preparado (20 µl), junto con 40 µl del control de DMSO al 10%, risperidona (concentración final 10⁻⁶ M), o compuesto de interés, se incubó entonces con 70 µl de la disolución de membrana preparada y 70 µl de perlas de PVT revestidas con WGA (concentración final 0,25 mg/pocillo). Tras agitar durante 24 horas a RT, las placas se contaron en un contador de centelleo Topcount™. El porcentaje de unión específica y las curvas de unión de competición se calcularon usando el software S-Plus (Insightful).

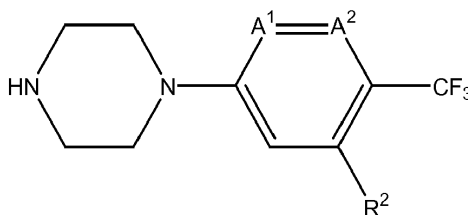
Afinidad de unión *in vitro* por el receptor 5HT6 humano

15 Se descongelaron membranas congeladas de células HEK transfectadas con el receptor de serotonina 5HT6 humano, se homogeneizaron brevemente usando un homogeneizador Ultra-Turrax T25, y se diluyeron en amortiguador de ensayo Tris-HCl 50 mM que contiene 10 mM MgCl₂, EDTA 1 mM y pargilina 10 µM (ajustado a pH 7,4 con HCl) hasta una concentración de proteína apropiada, optimizada para la unión específica y no específica. El radioligando dietilamida del ácido [³H]lisérgico (Perkin Elmer, actividad específica ~80 Ci/mmol) se diluyó en amortiguador de ensayo a una concentración de 20 nM. El radioligando (20 µl), junto con 40 µl del control de DMSO al 10%, metiotepina (concentración final 10⁻⁵ M), o compuesto de interés, se incubó entonces con 70 µl de la disolución de membrana preparada y 70 µl de perlas de PVT revestidas con WGA (concentración final 0,25 mg/pocillo). Tras agitar durante 24 horas a RT, las placas se contaron en un contador de centelleo Topcount™. El porcentaje de unión específica y las curvas de unión de competición se calcularon usando el software S-Plus (Insightful).

Ej.	unión a D2 _L pIC ₅₀	disociación de D2	unión a 5-HT6 pIC ₅₀	unión a D3 pIC ₅₀
A16	5,10	83%	6,65	5,68
B1	5,41	n.d.	6,91	n.d.
B2	6,89	60%	8,09	7,97
B3	6,64	45%	7,73	7,33
B4	6,32	69%	6,86	7,47
B5	6,69	66%	7,03	n.d.
B6	6,33	n.d.	6,89	n.d.
B7	5,47	89%	6,51	6,43
B8	5,32	95%	6,77	5,68
n.d.: no determinado				

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una forma estereoisomérica del mismo, en el que

5 -A¹=A²- es -N=CR¹- o -CR¹=N-;

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, alquilo de C₁₋₃ o alquilo de C₁₋₃;

10 R² es fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo de C₁₋₃, hidroxialquilo de C₁₋₃, mono- y polihaloalquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₃, alquil C₁₋₃-oxi-alquilo de C₁₋₃, aminocarbonilo, mono- y di(alquilo de C₁₋₃)aminocarbonilo, amino, mono- y di(alquilo de C₁₋₃)amino; piridinilo; piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo de C₁₋₃, aril-alquilo C₁₋₃-oxi, mono- y di(alquilo de C₁₋₃)amino, y aril-alquilo C₁₋₃-amino;

tienilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo de C₁₋₃; o un solvato del mismo o una sal del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

15 -A¹=A²- es -N=CR¹-;

R¹ es hidrógeno, ciano o metoxi;

R² es fenilo o fenilo sustituido con halo;

o un solvato del mismo o una sal del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

20 -A¹=A²- es -CR¹=N-;

R¹ es hidrógeno, metilo, ciano, hidroxilo o metoxi;

R² es fenilo o fenilo sustituido con halo;

o un solvato del mismo o una sal del mismo.

25 4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para uso como un medicamento.

6. Un compuesto como se define en la reivindicación 5, para uso como un antipsicótico.

30 7. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para uso como un medicamento en el tratamiento o prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico inespecífico; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inespecífico, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inespecífico, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inespecífico; trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés post-traumático, retraso mental, trastornos generalizados del desarrollo, trastornos de déficit de atención, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastorno de comportamiento perturbador, trastorno de la personalidad del tipo paranoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizoide, trastorno de la personalidad del tipo esquizotípico, trastornos de tics, síndrome de Tourette, dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía; y afecciones en las que está deteriorada la cognición, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, demencia debida a enfermedad por VIH, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-

35

40

Jakob; trastornos amnésicos; deterioro cognitivo leve; y deterioro cognitivo relacionado con la edad; y trastornos de la alimentación como anorexia y bulimia; y obesidad.